

糖尿病検診

■検診を指導・協力した先生

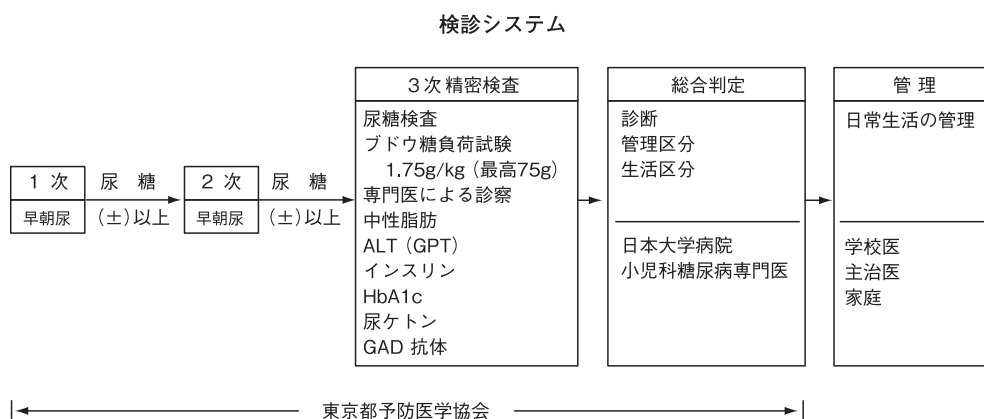
浦上達彦
日本大学医学部教授

■検診の対象およびシステム

検診は、都内の一部地域の公立小・中学校と私立学校の児童生徒を対象に実施された。なお、公立学校の場合には、各区市町村の公費で実施されている。

検診のシステムは下図のとおりであるが、1次検査は腎臓病検診の際に採取された早朝尿を用いている。

2017年度に下図のシステムで実施した地区は、中央、新宿、文京、台東、墨田、江東、品川、大田、中野、杉並、足立、葛飾の12区と、三鷹、調布、日野、狛江、多摩の5市、瑞穂、日の出の2町の計19地区である。



小児糖尿病検診の実施成績

浦上 達彦

日本大学医学部教授

はじめに

東京都予防医学協会(以下、本会)では、1974(昭和49)年から学校検尿の一環として、都内の一部の公立・私立学校の児童生徒を対象に、尿糖検査による糖尿病検診を行ってきた。その後1992(平成4)年からは、全国規模で学校検尿の必須項目として尿糖検査が実施されている。

検診のシステムは前頁のとおりであるが、1次検査は、腎臓病検診の際に採取された早朝尿を用いて尿糖検査が行われている。そして尿糖が(±)以上を示した対象に対して2次検査として再度尿糖検査を行い、同様の成績が得られた場合には3次精密検査を行って耐糖能障害を診断している。このような学校検尿による糖尿病検診により、小児期においても数多くの2型糖尿病と、少数ではあるが緩徐進行を主とした1型糖尿病が病初期の段階で発見され、病状が進行しないうちに早期治療できるようになった。

本会は、2017年度に東京都内12区・5市・2町の計19地区において尿糖検査による糖尿病検診を実施した。本稿ではその実施成績を報告するとともに、小児糖尿病の診断と治療のポイントについて概説する。

2017年度の実施成績

2017年度に実施した尿糖検査の総実施件数と尿糖陽性率を表1に示す。2017年度は、検査者総数390,393人に対して尿糖検査を行った結果、1次検査の陽性者は432人で陽性率は

0.11%であり、2次検査の陽性者は108人で陽性率は0.03%であった。そしてこれらの値は例年とはほぼ同等であった。

表2に受診者の学年別・性別の1次、2次連続尿糖陽性率を示す。1次検査における小学校、中学校、高等学校の陽性率はおのおの0.07%、0.19%、0.27%であり、例年と同様に学年が高くなるにつれて陽性率が増加する傾向にあった。一方、2次検査における小学校、中学校、高等学校の陽性率はおのおの0.02%、0.05%、0.05%であり、これらの値は例年とはほぼ同様であった。

表3には1次および2次検査から3次精密検査までを通じた小学校、中学校の検診陽性率と、3次精密検査で糖尿病、糖尿病疑、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)および高インスリン血症と診断された症例の頻度を示す。2017年度の小学校、中学校の3次精密検査の受診者はおのおの21人、33人であった。これらの対象に空腹時血糖(fasting

表1 尿糖検査総実施件数および陽性率

(2017年度)

| 区 分 | 1 次 検 査 | | | 2 次 検 査 | | |
|---------|---------|------|------|---------|------|------|
| | 検査者数 | 陽性者数 | % | 検査者数 | 陽性者数 | % |
| 保育園・幼稚園 | 11,328 | 8 | 0.07 | 7 | 1 | 0.01 |
| 小 学 校 | 263,028 | 189 | 0.07 | 158 | 46 | 0.02 |
| 中 学 校 | 102,374 | 196 | 0.19 | 159 | 54 | 0.05 |
| 高 等 学 校 | 13,163 | 35 | 0.27 | 25 | 6 | 0.05 |
| 大 学 | 134 | 0 | 0.00 | 0 | 0 | 0.00 |
| その他の学校 | 366 | 4 | 1.09 | 4 | 1 | 0.27 |
| 計 | 390,393 | 432 | 0.11 | 353 | 108 | 0.03 |

(注) %は、1次検査者数に対するもの

2次検査の陽性者数は、1次・2次連続陽性者。陽性率%は、連続陽性率

plasma glucose : FPG) と HbA1c の測定および経口ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT, 1.75g/kg・体重で最大75gブドウ糖負荷) を行い, 糖尿病を含めた耐糖能障害を診断した。そして OGTT 実施時に血糖測定と並行して時間ごとにインスリン濃度 (immuno-reactive insulin : IRI) を測定した。また, 空腹時の血清を用いて, 中性脂肪, ALT (GPT) および膵島関連自己抗体であるグルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase : GAD) 抗体を測定した〔検診システム図 (P27)〕。

糖尿病の診断は, 同時に行った検査で血糖値および HbA1c 値がともに糖尿病型 (FPG \geq 126mg/dL, OGTT の 2 時間血糖値 \geq 200mg/dL, HbA1c \geq 6.5%) の場合に糖尿病と診断した¹⁾。また, FPG < 126mg/dL, OGTT の 2 時間血糖 140~199mg/dL を IGT と診断し, 正常は FPG < 110mg/dL, OGTT の 2 時間血

糖値 < 140mg/dL とした。

これらの診断基準に基づき, 3 次精密検査により, 2017 年度は小学生の 2 人と中学生の 7 人が糖尿病, 中学生の 2 人が IGT と診断された (表 3)。2017 年度における糖尿病の発見率は全体で 0.003%, 10 万人対発見頻度は 5.95 であり, 小学生の糖尿病発見率は 0.001%, 10 万人対発見頻度は 1.73, 中学生の糖尿病発見率は 0.01%, 10 万人対発見頻度は 16.99 と, 例年と同様の傾向がみられた。

2017 年度の検診で糖尿病と診断された 9 人, IGT と診断された 2 人の臨床的特徴, 検査結果の詳細と糖尿病の病型を表 4 に示す。糖尿病の病型では, 中学生の 1 人が 1 型糖尿病, 小学生の 2 人と中学生の 5 人が 2 型糖尿病, 中学生の 1 人が後に行った遺伝子検査で HNF-1 α 遺伝子に変異が見つかり maturity-onset diabetes of the young (MODY) 3 と診断された。な

表 2 学年別・性別尿糖陽性 (1 次, 2 次連続陽性) 率

(2017 年度)

| 項目 学年 | 1 次 検 査 | | | | | | | | | 2 次 検 査 | | | | | | | | | |
|------------------|---------|---------|---------|---------|-----|-----|-----------|------|------|---------|----|-----|---------|----|----|-----------|-------|------|------|
| | 検 査 者 数 | | | 陽 性 者 数 | | | 陽 性 率 (%) | | | 検 査 者 数 | | | 陽 性 者 数 | | | 陽 性 率 (%) | | | |
| | 男 | 女 | 計 | 男 | 女 | 計 | 男 | 女 | 計 | 男 | 女 | 計 | 男 | 女 | 計 | 男 | 女 | 計 | |
| 小 学 校 | 1 年 | 23,014 | 22,395 | 45,409 | 16 | 11 | 27 | 0.07 | 0.05 | 0.06 | 13 | 7 | 20 | 1 | 2 | 3 | 0.004 | 0.01 | 0.01 |
| | 2 年 | 22,962 | 22,348 | 45,310 | 15 | 22 | 37 | 0.07 | 0.10 | 0.08 | 12 | 21 | 33 | 4 | 8 | 12 | 0.02 | 0.04 | 0.03 |
| | 3 年 | 22,498 | 21,872 | 44,370 | 15 | 9 | 24 | 0.07 | 0.04 | 0.05 | 12 | 6 | 18 | 4 | 2 | 6 | 0.02 | 0.01 | 0.01 |
| | 4 年 | 22,332 | 21,760 | 44,092 | 11 | 17 | 28 | 0.05 | 0.08 | 0.06 | 11 | 17 | 28 | 4 | 5 | 9 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | 5 年 | 21,739 | 21,182 | 42,921 | 18 | 19 | 37 | 0.08 | 0.09 | 0.09 | 14 | 15 | 29 | 3 | 3 | 6 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| | 6 年 | 20,681 | 20,245 | 40,926 | 14 | 22 | 36 | 0.07 | 0.11 | 0.09 | 12 | 18 | 30 | 5 | 5 | 10 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| 計 | 133,226 | 129,802 | 263,028 | 89 | 100 | 189 | 0.07 | 0.08 | 0.07 | 74 | 84 | 158 | 21 | 25 | 46 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | |
| 中 学 校 | 1 年 | 17,256 | 16,910 | 34,166 | 21 | 35 | 56 | 0.12 | 0.21 | 0.16 | 19 | 29 | 48 | 9 | 16 | 25 | 0.05 | 0.09 | 0.07 |
| | 2 年 | 17,404 | 16,641 | 34,045 | 28 | 30 | 58 | 0.16 | 0.18 | 0.17 | 22 | 22 | 44 | 6 | 4 | 10 | 0.03 | 0.02 | 0.03 |
| | 3 年 | 17,521 | 16,572 | 34,093 | 33 | 49 | 82 | 0.19 | 0.30 | 0.24 | 27 | 40 | 67 | 8 | 11 | 19 | 0.05 | 0.07 | 0.06 |
| | 計 | 52,181 | 50,123 | 102,304 | 82 | 114 | 196 | 0.16 | 0.23 | 0.19 | 68 | 91 | 159 | 23 | 31 | 54 | 0.04 | 0.06 | 0.05 |
| 高 等 学 校 | 1 年 | 1,777 | 2,535 | 4,312 | 6 | 5 | 11 | 0.34 | 0.20 | 0.26 | 6 | 4 | 10 | 1 | 1 | 2 | 0.06 | 0.04 | 0.05 |
| | 2 年 | 1,909 | 2,742 | 4,651 | 9 | 5 | 14 | 0.47 | 0.18 | 0.30 | 4 | 4 | 8 | 3 | 1 | 4 | 0.16 | 0.04 | 0.09 |
| | 3 年 | 1,792 | 2,408 | 4,200 | 3 | 7 | 10 | 0.17 | 0.29 | 0.24 | 2 | 5 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 校 計 | 5,478 | 7,685 | 13,163 | 18 | 17 | 35 | 0.33 | 0.22 | 0.27 | 12 | 13 | 25 | 4 | 2 | 6 | 0.07 | 0.03 | 0.05 | |

(注) 学年が不明な検査者は除く

表 3 小児糖尿病スクリーニング成績

(2017 年度)

| | 1 次検査 | | | 2 次検査 | | | 3 次検査 | | | 有所見者内訳 | | | | | |
|-----|---------|------|------|-------|------|------|-------|-----|-------|--------|------|-------|-------|----------|------|
| | 検査者数 | 陽性者数 | % | 検査者数 | 陽性者数 | % | 受診者数 | 糖尿病 | % | 糖尿病疑 | % | 耐糖能異常 | % | 高インスリン血症 | % |
| 小学校 | 219,671 | 154 | 0.07 | 131 | 34 | 0.02 | 21 | 2 | 0.001 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 中学校 | 81,111 | 173 | 0.21 | 143 | 47 | 0.06 | 33 | 7 | 0.01 | 0 | 0.00 | 2 | 0.002 | 0 | 0.00 |
| 計 | 300,782 | 327 | 0.11 | 274 | 81 | 0.03 | 54 | 9 | 0.003 | 0 | 0.00 | 2 | 0.001 | 0 | 0.00 |

(注) % は, 1 次検査の検査者数に対する割合を示す

表4 検診で糖尿病と診断された症例の臨床的特徴

(2017年度)

| 症例 | 性 | 年齢 (歳) | 肥満度 (%) | 糖尿病 家族歴* | 早朝尿 糖/ケトン | 空腹時 | | OGTT (120分) | | HbA1c (%) | GAD抗体** (U/mL) | TG (mg/dL) | ALT (IU/L) | 病型 |
|-----|---|-----------|------------|-------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|--------------|-------------------|---------------|---------------|-------|
| | | | | | | PG (mg/dL) | IRI (μ U/mL) | PG (mg/dL) | IRI (μ U/mL) | | | | | |
| 1. | 男 | 11 | 71.1 | あり | 3+/- | 238 | 18.9 | ND | ND | 14 | 5.0> | 78 | 28 | 2型糖尿病 |
| 2. | 男 | 12 | 22.3 | なし | -/- | 136 | 6.35 | ND | ND | 10.7 | 5.0> | 118 | 10 | 2型糖尿病 |
| 3. | 男 | 12 | 54.5 | なし | -/- | 133 | 14.8 | ND | ND | 8.8 | 5.0> | 56 | 30 | 2型糖尿病 |
| 4. | 女 | 12 | 9.5 | なし | 2+/- | 145 | 8.63 | ND | ND | 6.9 | 5.0> | 74 | 22 | 2型糖尿病 |
| 5. | 男 | 12 | 30.6 | あり | 3+/2+ | 253 | 0.3> | ND | ND | 14.3 | 5.0> | 68 | 18 | 2型糖尿病 |
| 6. | 女 | 12 | -6.3 | あり | -/- | 108 | 2.8 | 267 | 11.80 | 7.9 | 5.0> | 66 | 11 | MODY |
| 7. | 男 | 14 | 37.9 | あり | -/- | 250 | 25.20 | ND | ND | 9.2 | 5.0> | 458 | 59 | 2型糖尿病 |
| 8. | 女 | 14 | 1.9 | あり | 3+/3+ | 306 | 3.38 | ND | ND | 13.1 | 72.7 | 109 | 19 | 1型糖尿病 |
| 9. | 女 | 15 | 101.1 | あり | 2+/- | 202 | 27.2 | ND | ND | 10.9 | 5.0> | 122 | 191 | 2型糖尿病 |
| 10. | 女 | 12 | -11.4 | なし | -/- | 99 | 5.42 | 152 | 51.80 | 5.4 | 5.0> | 82 | 11 | IGT |
| 11. | 女 | 14 | 12.2 | なし | -/- | 108 | 6.4 | 178 | 23.10 | 6.4 | 38 | 56 | 14 | IGT |

(注) *第1度近親者における糖尿病家族歴, **1.5U/mL以上で陽性

お、MODY3と診断された症例は父親が糖尿病でインスリン治療を行っていたことから、父親に対してもMODY遺伝子の検索を行い、HNF-1 α 遺伝子に同様の変異が見つかりMODY3と診断された(MODY遺伝子解析は大阪市立総合医療センター依藤 亨先生のご厚意による)。

症例8は痩せ型で、GAD抗体が陽性であったことから1型糖尿病と診断され、尿ケトン体が陽性であったことから直ちに紹介先の病院でインスリン治療が開始された。この症例は、急性発症1型糖尿病が検診時に一致して発見されたものと考えられる。この症例のように、糖尿病性ケトアシドーシスが進行して意識障害などの症状が出現する前の段階で早期治療介入を行うことが検診の重要な目的である。

症例4は非肥満で、GAD抗体が陰性であり、後に行った遺伝子検査でもMODY遺伝子およびミトコンドリアDNA遺伝子に変異がなかったことから非肥満2型糖尿病と診断されたが、膵 β 細胞機能を含め今後の臨床経過の追跡が必要と思われる。

他に2型糖尿病と診断された症例はすべて肥満を有し、GAD抗体が陰性であったことから2型糖尿病と診断されたが、検診時のFPGおよびHbA1cがともに糖尿病型(FPG \geq 126mg/dLおよびHbA1c \geq 6.5%)を示したためにOGTTを行わずに糖尿病と診断され

た。このように同時測定したFPGとHbA1cの測定だけで糖尿病と診断される症例も多く、特に尿ケトン体が陽性である場合には、不必要なOGTTの施行は行うべきではない。また、検診時には高血糖による糖毒性のためにインスリン分泌能が低下している症例が少なからず存在するため、食事・運動療法あるいは薬物療法により血糖値が安定した時点で膵 β 細胞機能の再評価を行う必要がある。

2017年度の検診では中学生の2例がIGTと診断された。肥満を有し、2型糖尿病の家族歴がある症例は後に2型糖尿病に進行するリスクが高い。このような症例ではIGTの時点から食事・運動療法を行うなど、早期の生活習慣の是正、介入が必要になる。一方、非肥満例では、MODYなど遺伝子異常を伴う症例や緩徐進行1型糖尿病が病初期に発見された可能性もある。症例11は非肥満で、検診時ではインスリン分泌能が比較的保たれていたが、GAD抗体が陽性であり、自己免疫性1型糖尿病が病初期に発見されたものと考えられる。このような緩徐進行1型糖尿病の症例では、診断後直ちにインスリン治療を必要とするとは限らず、場合によってはインスリン治療を開始する以前に α グルコシダーゼ阻害薬やインクレチン関連薬などのインスリン以外の薬物療法が有効なこともあるので、本人とその家族から十分なインフォームドコ

ンセントを得た後に注意深く臨床経過の観察あるいは適切な薬物治療を行う必要がある。ただしこれらの薬物治療の多くは小児では適応がないことを念頭に入れなければならない。症例10は検診時のFPGおよびHbA1cが糖尿病型ではなく、腎性糖尿の家族歴があることから腎性糖尿が強く疑われたが、OGTTでIGTを示したことから今後臨床経過を注意深く追跡する必要がある。なお、本症例は、GAD抗体は陰性であり、後に行った遺伝子検査でも変異は認められていない。

検診で発見される病型の多様性

検診で発見される糖尿病症例の多くは2型糖尿病であるが、少数ではあるが緩徐進行1型糖尿病や遺伝子異常を伴う症例も発見される¹⁾。

日本糖尿病学会による緩徐進行1型糖尿病の診断基準²⁾では、必須項目として、①経過のどこかの時点でGAD抗体もしくは膵島細胞抗体(ICA)が陽性である(他の膵島関連自己抗体はエビデンスが不十分であるため現段階では診断基準に含まない)②糖尿病の発症(もしくは診断)時、ケトーシスもしくはケトアシドーシスはなく、直ちに高血糖是正のためのインスリン療法が必要とならない——をあげている。そして参考項目として、「経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下し、糖尿病の発症(もしくは診断)後3ヵ月を過ぎてからインスリン療法が必要になり、高頻度にインスリン依存状態になる。なお、小児科領域では、糖尿病と診断された時点で直ちに少量(0.5単位/kg体重以下)のインスリン治療を開始することがある」と記述されている。小児例におけるわれわれの検討でも、少なくとも1.5もしくは1年以内にインスリン依存状態となり、また、最近では膵β細胞機能の温存のために早期(多くは診断時)からインスリン治療を行う場合が多い³⁾。内科領域を中心にインスリン非依存状態の症例に対して、進展予防の試みとしていくつかの薬物治療が行われているが、少なくともスルフォニル尿素薬は投与すべきでない⁴⁾とされており、インクレチン関連薬を含めた治療も今後の展

望と考えられる⁴⁾。

遺伝子異常を伴う糖尿病に関しては、ミトコンドリア糖尿病の報告は少ないが、MODYに関してはいくつかの症例が検診で発見されている。Yorifujiらの報告⁵⁾では、MODY3とMODY2がその多くであり、MODY1がその後が続いている。MODY3は膵β細胞で働く転写因子のHNF-1 α 遺伝子の異常によるもので、尿糖の再吸収閾値が低下するために耐糖能障害が軽度の段階でも尿糖陽性者として検診で発見されることが多い。インスリン分泌能の障害は病期および症例間でもさまざまであるが、進行とともに膵β細胞機能が低下しインスリン治療を必要とする症例が多くなる。MODY2は転写因子ではなくグルコキナーゼの異常によるが、一般に血糖値の上昇によるインスリン分泌能は保たれており、治療を要しない症例が多い。MODYを含めた遺伝子異常を伴う糖尿病は特殊な施設でなければ診断はできないが、予後や治療の選択を見極めるためにも遺伝子診断は必要と考える。

文献

- 1) Urakami T, et al: Changes in Annual Incidence of School Children with Type 2 Diabetes in the Tokyo Metropolitan Area during 1975-2015. *Pediatr Diabetes* 19(8): 1385-1392 (doi: 10.1111/pedi.12750), 2018.
- 2) 田中昌一郎, 他: 緩徐進行1型糖尿病の診断基準(2012年). *糖尿病* 56: 590-97, 2013
- 3) Urakami T, et al: Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan area. *Diabetes Res Clin Pract* 80: 473-476, 2008.
- 4) 小林哲郎: 特殊な1型糖尿病: 緩徐進行1型糖尿病. *ホルモンと臨床* 62: 691-695, 2014
- 5) Yorifuji T, et al: Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 13: 26-32, 2012.